



## **Orales Diacetylmorphin in der heroingestützten Behandlung**

Kormann, Adrian R ; Schaub, Michael P

**Abstract:** Background: The oral diacetylmorphine (DAM) prescription in tablet form in the Swiss heroin-assisted treatment (sHAT) was regularly approved after positive experiences with galenic forms of DAM in single patient cases already in the middle of the 1990ties und after a thorough scientific evaluation study that resulted in high retention rates and comparatively low side effects in 2010. Aims: The present report aims at the summary of the pharmacologic characteristics of oral DAM, the analysis of the variation of oral DAM prescriptions in the sHAT in time and the description of practice experiences of the oral DAM prescription. Results: The percent of exclusively intravenous DAM prescribed patients decrease from 59.0% to 26.6% between 1999 and 2012. The oral DAM prescription (exclusively or in combination with otherwise dispensed DAM) doubled since 1999 (1999: 10.6%, 2012: 23.8%). Similarly, did the exclusively oral dispensary (2000: 7.1%, 2012: 13.3%). These trends are predominantly supported by the manufactures' selling numbers of distributed immediate release DAM to the sHAT dispensary sites. Compared to the intravenous DAM, the oral DAM form is appropriate particularly for the harm reduced application in case of bad vein conditions due the omission of infection risks, in the existence of respiratory reductions (e.g. as a result of COPD) or as an alternative to the intramuscular application. Moreover, oral DAM possesses benefits compared to other opioids with undesirable side effects (there is no QTc-time-prolongation under the influence of DAM) or reduces sHAT dispensary site contacts in the presence of limited physical mobility. Exactly polymorbid and older sHAT patients can profit of the oral DAM prescription. Conclusions: The oral DAM application doubled in the sHAT in the investigated time frame and will presumably reach the one of exclusively parenteral application. The oral DAM prescription could improve the sHAT service by the omission or reduction of various complications that can occur during the intravenous DAM dispensary.

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich  
ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-90619>  
Journal Article

Originally published at:

Kormann, Adrian R; Schaub, Michael P (2013). Orales Diacetylmorphin in der heroingestützten Behandlung. Suchtmedizin in Forschung und Praxis, 15(5):280-285.

# Orales Diacetylmorphin in der heroingestützten Behandlung

Adrian R. Kormann<sup>1</sup> und Michael P. Schaub<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Arud Zentrum Stampfenbach, Stampfenbachstraße 106, 8006 Zürich, Schweiz

<sup>2</sup>Schweizer Institut für Sucht- und Gesundheitsforschung ISGF, assoziiertes Institut der Universität Zürich, Konradstraße 32, Postfach, 8031 Zürich, Schweiz

**Korrespondenzautor:** Adrian R. Kormann; E-Mail: a.kormann@arud.ch

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Die Zulassung von oralem Diacetylmorphin (DAM) in Tablettenform in der heroingestützten Behandlung in der Schweiz (HeGeBe) wurde nach positiven Erfahrungen mit galenischen Formen von DAM in Einzelfällen bereits Mitte der 1990er Jahre und einer ausführlichen wissenschaftlichen Begleitstudie mit positiven Ergebnissen bezüglich Haltequote und Nebenwirkungen im Jahr 2010 bewilligt.

**Ziel:** Die vorliegende Arbeit zielt darauf ab die pharmakologischen Eigenschaften von oralem DAM zusammenzufassen, den Anteil an oralen DAM Verschreibungen in der HeGeBe im Zeitverlauf zu analysieren und Erfahrungen aus der Praxis der oralen DAM-Verschreibung wiederzugeben.

**Ergebnisse:** Zwischen 1999 und 2012 nahm der Anteil der Patienten die ausschließlich intravenöses DAM erhielten von 59,0% auf 26,6% ab. Die orale DAM Abgabe (alleinig oder in Kombination mit anderweitig verabreichtem DAM) verdoppelte sich seit 1999 (1999: 10,6%, Jahr 2012: 23,8%), ähnlich wie dies bei der ausschließlich oralen DAM-Abgabe erfolgte (2000: 7,1%, Jahr 2012: 13,3%). Im Vergleich zur intravenösen Form eignet sich orales DAM in der Praxis vor allem zur schadensärmeren Applikation bei schlechten Venenverhältnissen, durch Wegfallen von Infektionsrisiken, bei Vorliegen einer respiratorischen Einschränkung (bspw. infolge COPD) oder als Alternative zur intramuskulären Applikation. Weiter weist orales DAM Vorteile zu anderen Opioiden mit unerwünschten Nebenwirkungen auf (keine QTc-Zeit-Verlängerung unter DAM) oder reduziert die HeGeBe-Ambulanzkontakte bei Mobilitätsproblemen. Gerade polymorbide und ältere Patienten können von der oralen DAM-Abgabe profitieren.

**Schlussfolgerungen:** Die orale DAM-Applikation verdoppelte sich in der HeGeBe im betrachteten Zeitraum und wird wohl bald den Anteil der ausschließlich parenteralen Applikationen erreichen. Durch die orale DAM-Abgabe konnte eine Verbesserung des Angebots der HeGeBe zur Vermeidung oder Reduktion einer Vielzahl von Komplikationen erreicht werden, die sich mit intravenöser DAM-Applikation ergeben.

**Schlagwörter:** Heroin, Diacetylmorphin, Opiode, Substitutionsbehandlung, Methadon

## Abstract

**Background:** The oral diacetylmorphine (DAM) prescription in tablet form in the Swiss heroin-assisted treatment (sHAT) was regularly approved after positive experiences with galenic forms of DAM in single patient cases already in the middle of the 1990ties and after a thorough scientific evaluation study that resulted in high retention rates and comparatively low side effects in 2010.

**Aims:** The present report aims at the summary of the pharmacologic characteristics of oral DAM, the analysis of the variation of oral DAM prescriptions in the sHAT in time and the description of practice experiences of the oral DAM prescription.

**Results:** The percent of exclusively intravenous DAM prescribed patients decrease from 59.0% to 26.6% between 1999 and 2012. The oral DAM prescription (exclusively or in combination with otherwise dispensed DAM) doubled since 1999 (1999: 10.6%, 2012: 23.8%). Similarly, did the exclusively oral dispensary (2000: 7.1%, 2012: 13.3%). These trends are predominantly supported by the manufactures' selling numbers of distributed immediate release DAM to the sHAT dispensary sites. Compared to the intravenous DAM, the oral DAM form is appropriate particularly for the harm reduced application in case of bad vein conditions due the omission of infection risks, in the existence of respiratory reductions (e.g. as a result of COPD) or as an alternative to the intramuscular application. Moreover, oral DAM possesses benefits compared to other opioids with undesirable side effects (there is no QTc-time-prolongation under the influence of DAM) or reduces sHAT dispensary site contacts in the presence of limited physical mobility. Exactly polymorbid and older sHAT patients can profit of the oral DAM prescription.

**Conclusions:** The oral DAM application doubled in the sHAT in the investigated time frame and will presumably reach the one of exclusively parenteral application. The oral DAM prescription could improve the sHAT service by the omission or reduction of various complications that can occur during the intravenous DAM dispensary.

**Keywords:** heroin, diacetylmorphine, opioids, substitution therapy, methadone

## 1 EINLEITUNG

Die Gesamtzahl der sich in der Schweizerischen heroingestützten Behandlung (HeGeBe) befindlichen Patienten blieb in den letzten Jahren relativ stabil, wobei das Durchschnittsalter stetig zunahm. Aktuell befinden sich rund 1400 Pati-

enten in HeGeBe, was etwa 8% aller Opioid-Substituierter in der Schweiz darstellt (Bundesamt für Gesundheit 2012).

Längst nicht alle Patienten in heroingestützter Behandlung in der Schweiz erhalten ihr Diacetylmorphin (DAM) zur intravenösen Applikation verabreicht, der ursprüng-

lich zu Beginn der Einführung der heroingestützten Behandlung in der Schweiz primären Abgabeform. Einige Patienten hatten schon aufgrund von schlechten Venenverhältnissen Mitte der 1990er Jahre Probleme mit der intravenösen Applikationsform, wobei dann die intramuskuläre, die kombinierte intravenöse DAM-Behandlung mit oralem Methadon und oralen galenischen Formen von DAM dazu kamen. Dabei wurden bereits sowohl Tabletten mit sofortiger Wirkung (immediate release, IR), als auch solche mit länger andauernder Wirkung (slow release, SR), verabreicht. Ein Versuch, Heroin in inhalativer Form in Waldmeister-Zigaretten zu vergeben, musste schon früher infolge gesundheitsschädigender Nebenwirkungen dieser Applikationsform gestoppt werden.

Nachdem die ersten Erfahrungen von oralem DAM viel versprechend waren, wurde ein erster 12-monatiger Versuch mit DAM in Tablettenform im November 2003 gestartet (Frick et al. 2006). Insgesamt erhielten während dieses Versuchs 128 Patienten DAM alleinig in Tablettenform (Gruppe 1) und weitere 237 Patienten DAM-Tabletten mit anderen Opioiden, vornehmlich Methadon (Gruppe 2). Der Behandlungsverbleib sowohl in Gruppe 1 (Retentionsrate (rr) = 0,804, Konfidenzintervall (CI) = 0,735-0,873), als auch in der Gruppe 2 (rr = 0,843, CI = 0,797-0,889) zeigte sich dabei höher als in der historischen Patientenkohorte, die intravenöses DAM erhielt (rr = 0,70).

Gleichzeitig erreichten die Anzahl der ernsthaften negativen Ereignisse in der 12-monatigen Studienphase ähnliche Werte wie in der historischen Kohorte mit intravenösem DAM (Frick et al. 2006). Nach Abschluss der Studie äußerte ein Großteil der Patienten, die in der Studie orales DAM erhalten hatten, den Wunsch, diese Applikationsform weiter zu nutzen. Es entstand ab 2006 eine Übergangszeit, in der für jeden einzelnen neuen Patienten eine umständliche "compassionate use" Bewilligung für die orale Applikationsform eingefordert werden musste, dem Einsatz noch nicht zugelassener Arzneimittel an Patienten in besonders schweren Krankheitsfällen, die mit zugelassenen Arzneimitteln nicht zufriedenstellend behandelt werden können. Die in der Studie eingeschlossenen Patienten konnten aufgrund einer Verlängerung um 62 Monate ihr orales DAM weiterhin alleinig oder in Kombination erhalten (Frick et al. 2010). Diese Gruppe wies einen Behandlungsverbleib von 70% nach 48 Monaten und nach acht Jahren von über 50% auf. Die Zulassung durch die schweizerische Arzneimittelbehörde Swissmedic erfolgte mit großer Verzögerung erst im Jahr 2010.

Seit dem Jahr 1999 nahm der Anteil der Patienten in heroingestützter Behandlung, die ausschließlich intravenöses DAM erhalten, deutlich von 59,0% auf 26,6% ab (► Abb. 1). Die orale DAM-Abgabe (alleinig oder in Kombination mit anderweitig verabreichtem DAM) verdoppelte sich seit 1999

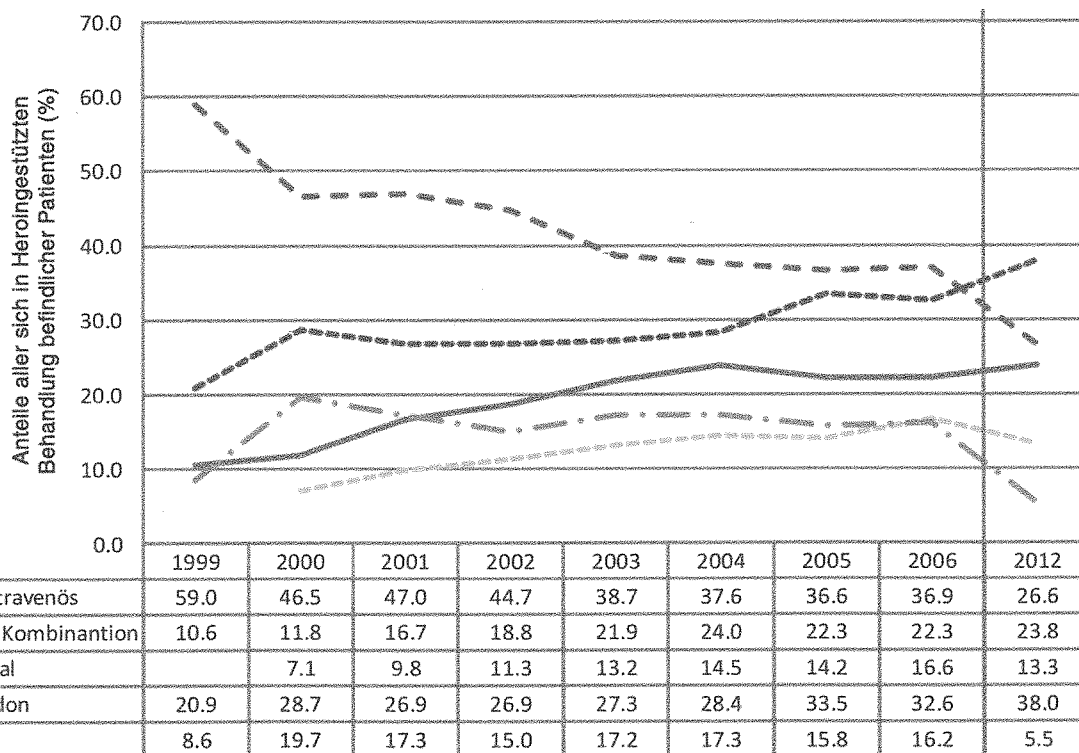


Abb. 1: Verlauf der prozentualen Anteile der wichtigsten DAM-Abgabeformen in der heroingestützten Behandlung in der Schweiz (Jahre mit erfolgter Datenerhebung, keine Angaben vorhanden für die Jahre 2007-2011)

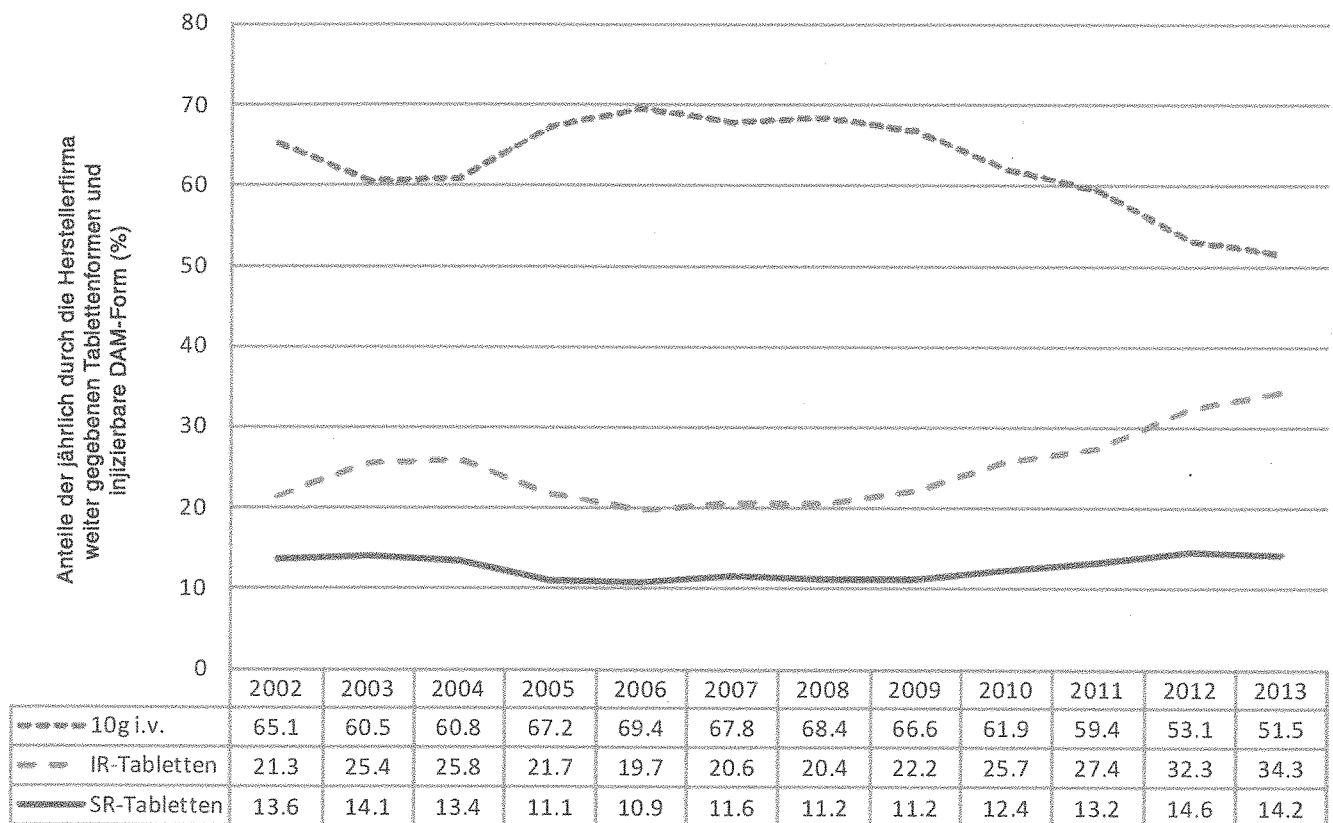


Abb. 2: Prozentuale Anteile der jährlich durch die Herstellerfirma an die HEGeBe-Stellen weiter gegebenen DAM-Formen (2002-2013)

(1999: 10,6%, Jahr 2012: 23,8%), ähnlich wie dies bei der ausschließlich oralen DAM Abgabe erfolgte (2000: 7,1%, Jahr 2012: 13,3%). Der Anteil an Patienten mit DAM intramuskulär weist keinen eindeutigen Trend auf.

Die jährlich durch die DAM-Herstellerfirma gelieferte Menge der unterschiedlichen Medikamentenformen haben sich erwartungsgemäß ähnlich entwickelt und unterstreichen die Verschreibungsverläufe. Die Zahlen unterscheiden aber zusätzlich zwischen der schnellwirksamen (immediate release, IR) und langsam wirksamen (slow release, SL) Form der DAM-Tabletten (► Abb. 2). Dabei wird ersichtlich, dass seit 2008 immer weniger gelöstes DAM zur intravenösen Applikation an die Zentren der heroingestützten Behandlung in der Schweiz geliefert wird und umgekehrt der Anteil der IR-Tabletten seither zunimmt. Der Anteil an SR-Tabletten ist zwischen 2002 und dem ersten Halbjahr 2013 (soweit Daten vorhanden) hingegen recht konstant zwischen 10,9% und 14,6% geblieben.

Zum besseren Verständnis der unterschiedlichen galenischen Formen fassen wir hier die wichtigsten pharmakologischen Hintergründe kurz zusammen.

DAM ist ein vollständiger Opioidagonist und steht als injizierbare Hydrochloridlösung oder als Tablette zur Verfügung. Nach intravenöser Injektion ist das DAM nur wäh-

rend kurzer Zeit im Blut nachweisbar. Es hat eine Halbwertszeit von wenigen Minuten und wird im Zentralnervensystem und in peripheren Geweben durch Abspaltung einer Essigsäuregruppe rasch zu 6-Mono-Acetylmorphin metabolisiert. Mit einer Halbwertszeit von ca. 20 Minuten wird auch die zweite Acetylgruppe abgespalten. So entsteht als weiterer aktiver Metabolit Morphin, welcher eine Plasmahalbwertszeit von etwa drei Stunden aufweist (Fachinformationen DiaMo Narcotics, Sept. 2010).

Für die zentralnervöse Wirkung ist in erster Linie die Bindung der Metaboliten an den  $\mu$ -Opioid-Rezeptor (MOR) verantwortlich. DAM selber bindet nicht an MOR. Es ist ein Pro-Pharmakon und erzeugt also keine Wirkung. Erst seine aktiven Metaboliten 6-Mono-Acetylmorphin, Morphin und Glukuronid-6-Morphin binden an MOR und erzeugen so die erwünschte Wirkung, die sich nicht von jener der anderen Opioiden unterscheidet. Unterschiede ergeben sich jedoch aus der Pharmakokinetik, insbesondere durch die verschiedenen Applikationsformen (intravenös, intramuskulär, peroral). Die pharmakodynamischen Unterschiede sind jedoch eher gering (Swiss Society for Addiction Medicine 2012).

Da DAM stärker lipophil ist als andere Opiode, gelangt es nach intravenöser Injektion sehr rasch, innerhalb von wenigen Sekunden, in das Gehirn und kann einen "Flash"



genannten, blitzartig eintretenden Wonneshauer auslösen. Diese Dynamik ist bei Verwendung der Tabletten deutlich weniger ausgeprägt. Die rasch freisetzende Diaphin® IR 200 Tablette vermag innerhalb von wenigen Minuten ein deutlich spürbares Wirkungsempfinden zu vermitteln, welches von den Patienten als mildes „Flash“ beschrieben wird. Aufgrund des sehr flachen und verzögerten Wirkungseintritts werden bei der Retardform Diaphin® SR 200 Filmtablette nur noch geringe oder keine Anflutungseffekte verspürt (Fachinformationen DiaMo Narcotics, Sept. 2010).

**Tabelle 1:** Fachinformationen: Eine orale Dosis normiert auf 300 mg führt zu folgenden Werten für  $C_{max}$  und  $t_{max}$

	IR200	SR200 nüchtern	SR200 mit Essen
$C_{max}$	476 ng/ml	267 ng/ml	234 ng/ml
$t_{max}$	76 ± 52min	157 ± 71min	263 ± 33min

Für den aktiven Metaboliten Morphin wird nach peroraler DAM-Einnahme eine hohe absolute Bioverfügbarkeit von 56-61% erreicht (Perger et al. 2009). Die Bioverfügbarkeit von Morphin aus oraler Gabe von DAM ist 37% höher als aus oraler Gabe von Morphin selbst. Im Weiteren nimmt die Bioverfügbarkeit von Morphin aus oraler DAM-Gabe mit steigender Dosis zu (Halbsguth et al. 2008).

## 2 INDIKATIONEN FÜR EINE PERORALE APPLIKATION VON DAM

Wie beschrieben, vermag perorales DAM in der IR-Form (immediate release) wenige Minuten nach Einnahme ein deutlich spürbares Wirkungsempfinden hervorzurufen, welches von Patienten im Vergleich zur Wirkung von intravenös appliziertem DAM als "milderes Flash" beschrieben wird. Zusätzlich zu diesem von Patienten positiv bewerteten Effekt lassen sich in der Praxis auch verschiedene medizinisch relevante Indikationen für eine perorale Applikation von DAM aufzeigen:

- Übergang von intravenösem Gebrauch zu schadensärmerer peroraler Applikation. Die Schadensminderung ergibt sich bspw. durch:
  - Wegfallen von Infektionsrisiken
  - Schonung der Blutgefäße bei schlechten Venenverhältnissen
  - Höhere Sicherheit der peroralen im Vergleich zur intravenösen DAM-Applikation bei fortgeschrittener kardio-pulmonaler Einschränkung: Das ansteigende Durchschnittsalter und die zunehmende Be-

troffenheit von chronischen Erkrankungen wie COPD oder Herzinsuffizienz in der Population der Opioid-Abhängigen bedingen bei intravenöser Gabe von DAM ein erhöhtes Risiko für einen gesundheitsgefährdenden Abfall der Sauerstoffsättigung durch die im Vergleich zur peroralen Applikation deutlich rascher anflutende Wirkung (Stoermer et al. 2003). Patienten mit kardio-pulmonalen Einschränkungen und respiratorischer Insuffizienz, für die DAM die bestmögliche Substanz zur Substitution bleibt und bei denen eine Umstellung auf Methadon nicht in Frage kommt, können durch vorübergehende oder dauerhafte Umstellung von intravenösem auf perorales DAM profitieren.

- Alternative zur intramuskulären Applikation von DAM: Die intramuskuläre Applikation von DAM stellt einen Off-Label-Gebrauch dar. Er kann nach genauer Instruktion durch die Behandelnden gewährt werden, wenn infolge schlechter Venenverhältnisse eine intravenöse Applikation nicht mehr möglich ist, Patienten eine parenterale Form der peroralen Form aber initial noch vorziehen. Eine Umstellung von intramuskulärer zu peroraler Applikation von DAM kann bei auftretender Kontraindikation für eine intramuskuläre Applikation angezeigt sein: bspw. bei neu einzustellender Antikoagulation und befürchteten Komplikationen durch eine intramuskuläre Applikation; oder wenn aufgrund einer fortgeschrittenen Leberinsuffizienz (durch HCV-Infektion, Alkoholabusus etc.) eine Blutgerinnungsstörung vorliegt und eine intramuskuläre Applikation zu gefährlich erscheint.
- Unerwünschte Arzneimittelwirkungen unter anderen peroral verabreichten Opioiden: Hierbei ist speziell darauf hinzuweisen, dass unter DAM keine QTc-Zeit-Verlängerung beobachtet werden kann, dies im Gegensatz zur Substitution mit Methadon. Dies kann insb. bei polymorbiden und älteren Patienten mit Medikamenten-Kombinationen mit vermehrten Interaktionsrisiken einen Vorteil darstellen.
- Im Vergleich zur intravenösen Applikation besteht eine länger anhaltende Wirkung, was weniger Kontakte in der Ambulanz erfordert und dadurch die soziale Integration oder die Behandlung schlecht mobiler oder älterer Patienten erleichtern kann.
- Eine Kombination von peroral und intravenös appliziertem DAM ist problemlos möglich.

## 3 DISKUSSION

Der Übergang von intravenösem zu schadensärmerem peroralen Gebrauch kann nicht nur aus medizinischer Sicht erwünscht sein, sondern stellt oft auch ein Bedürfnis von

stabilisierten Patienten dar, für welche Methadon keine Alternative ist. Gerade für solche Patienten ist die Ergänzung der Opioid-Palette um eine perorale DAM-Form sehr willkommen. Neben der Schadensminderung sind für die Patienten oft auch noch weitere Faktoren wichtig: so stellt ein peroraler statt intravenöser Gebrauch für einige eine erwünschte "Distanzierung vom Gassenverhalten" dar. Die im Vergleich zu intravenösem DAM länger anhaltende Wirkung von peroralem DAM und die Möglichkeit, dieses bei stabilisierten Patienten auch als Mitgabe für die Einnahme zuhause abgeben zu können, ermöglichen eine weniger enge Anbindung an die Abgabestelle und dadurch eine Vereinfachung der sozialen Reintegration.

Eine Verschreibung von DAM als Mitgabe für die Einnahme zuhause kann gemäß Betäubungsmittelsuchtverordnung gewährt werden, wenn folgende Kriterien erfüllt sind:

- Der Patient befindet sich seit mindestens sechs Monaten ununterbrochen in Diacetylmorphin-gestützter Behandlung (in begründeten Ausnahmen kürzer).
- Der Patient ist gesundheitlich und sozial genügend stabilisiert.
- Die beiden letzten Urinproben wiesen außer DAM keine Betäubungsmittel auf.
- Es besteht keine Missbrauchsgefahr.

In der Praxis lassen sich verschiedene größere Gruppen von mit DAM-substituierten Patienten mit eigener Typologie identifizieren. Im Arud Zentrum Stampfenbach beobachten wir dies wie folgt:

- DAM in ausschließlich peroraler Form: bei dieser recht homogenen Gruppe bestand in der Vergangenheit meist nie ein intravenöser Konsum von Heroin. Gleichwohl handelte es sich bei diesen Heroin rauchenden oder schnupfenden Patienten um "schwer Opiatabhängige" und um Patienten, bei denen andere Substitutionsmittel oder Therapien versagt hatten, sodass sie für die heroingestützte Behandlung qualifizierten. Heute haben sich viele Patienten in dieser Gruppe sozial stabilisiert, weisen einen hohen Prozentsatz an Arbeitstätigen auf und haben weniger gesundheitliche Probleme. Da bei vielen dieser Patienten Abstinenzversuche gescheitert sind, eine Umstellung auf Methadon nicht in Frage kommt und eine Aufrechterhaltung der Stabilität nur durch Fortsetzung der Substitution zu erreichen ist, stellt orales DAM eine gut geeignete Form der Langzeitbehandlung dar. Bei der Substitution mit DAM ausschließlich in Tablettenform ist eine Kombination mit weiteren Opioiden wie Methadon zwar problemlos möglich, aber eher unüblich. Dies infolge der längeren Wirkung der peroralen DAM-Form im Vergleich mit der intravenösen Form, was bei peroraler Applikation zweimal bis dreimal täglich eine permanente Opioid-Abdeckung ermöglicht, ohne dass Entzugsserscheinungen auftreten.

- DAM in ausschließlich parenteraler Form: in dieser Gruppe finden sich Patienten mit alleinigem intravenösen (oder seltener intramuskulären) Gebrauch von Diacetylmorphin oder mit einer kombinierten Verschreibung von DAM parenteral und Methadon. Die häufige Kombination mit Methadon erklärt sich durch die kurze Wirkungszeit des parenteral applizierten DAMs, was eine mehrmals tägliche Applikation in der Ambulanz erforderlich macht. Ist dies dem Patienten zeitlich nicht möglich oder zeigen sich bei längeren Bezugsunterbrüchen wie über Nacht beginnende Entzugsserscheinungen, stellt die Kombination mit Methadon eine sinnvolle Lösung dar, um dies zu vermeiden. Eine alleinige Substitution mit Methadon stellt in dieser Gruppe keine Alternative dar, weil gerade der hohe illegale Heroinkonsum die primäre Indikation für die heroingestützte Behandlung bei diesen Patienten darstellt. In der Tendenz sind Patienten in dieser Gruppe sozial weniger integriert und gesundheitlich angeschlagener als diejenigen der peroralen Gruppe.
- Gemischte Applikation mit DAM peroral und parenteral: in dieser, in den letzten Jahren größer gewordenen Gruppe lassen sich zwei Tendenzen feststellen: zum einen können wir Patienten beobachten, die sich nach zunehmender Stabilisierung einem schadensärmeren Konsum zuwenden und deshalb partiell DAM in Tablettenform wählen, jedoch noch nicht vollständig auf einen intravenösen Konsum verzichten können, wie sie ihn früher hauptsächlich betrieben haben. Zum anderen handelt es sich in dieser Gruppe um gesundheitlich schwer erkrankte Patienten, deren Komorbiditäten wie bspw. schwere COPD oder Verschlechterungen des Allgemeinzustandes durch HIV, Hepatitis C, Herz-Kreislauf- oder auch zunehmend Tumorerkrankungen eine alleinige intravenöse Verschreibung von DAM als medizinisch zu gefährlich erscheinen lassen. Auch Krankheiten, welche die Mobilität der Patienten beeinträchtigen, nehmen zu und drängen die Betroffenen von mehrmals täglichen intravenösen Bezügen zu einer Kombination mit länger wirksamen Opioiden.

#### 4 SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die orale DAM-Applikation verdoppelte sich in der HeGeBe im betrachteten Zeitraum und wird wohl in den nächsten Jahren den Anteil der ausschließlich intravenösen Applikationen erreichen. Erfahrungen aus der Praxis zeigen deutlich, dass durch die orale DAM-Abgabe eine Verbesserung des Angebots der HeGeBe zur Vermeidung oder Reduktion einer Vielzahl von Komplikationen erreicht werden konnte, die sich mit intravenöser Applikation ergeben. Gerade polymorbide und die zunehmende Zahl an älteren Patienten können von der oralen DAM-Abgabe profitieren.

## 5 LITERATUR

- Bundesamt für Gesundheit BAG (2012): Die Heroingestützte Behandlung mit Diacetylmorphin (HeGeBe) im Jahr 2011. <http://www.bag.admin.ch/themen/drogen/00042/00629/00799/index.html> (11.09.2013)
- Frick U, Rehm J, Kovacic S, Ammann J, Uchtenhagen A (2006): A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction* 101 (11): 1631-1639
- Frick U, Rehm J, Zullino D, Fernando M, Wiesbeck G, Ammann J, Uchtenhagen A (2010): Long-term follow-up of orally administered diacetylmorphine substitution treatment. *Eur Addict Res* 16 (3): 131-138
- Halbsguth U, Rentsch K, Eich-Höchli D, Diterich I, Fattinger K (2008): Oral diacetylmorphine (heroin) yields greater morphine bioavailability

- than oral morphine: bioavailability related to dosage and prior opioid exposure. *British Journal of Clinical Pharmacology* 66 (6): 781-791
- Perger L, Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Verotta D, Fattinger K (2009): Oral heroin in opioid-dependent patients: pharmacokinetic comparison of immediate and extended release tablets. *Eur J Pharm Sci* 36: 421-432
- Stoermer R, Drewe J, Dursteler-MacFarland KM, Hock C, Mueller-Spahn F, Ladewig D, Stohler R, Mager R (2003): Safety of injectable opioid maintenance treatment for heroin dependence. *Biol Psychiatry* 54: 854-861
- Swiss Society for Addiction Medicine SSAM (2012): Medizinische Empfehlungen für substitutionsgestützte Behandlungen bei Opioid-Abhängigen. S. 21/22. [http://www.ssam.ch/SSAM/sites/default/files/Empfehlungen\\_SGB\\_2012\\_FINAL\\_05032013.pdf](http://www.ssam.ch/SSAM/sites/default/files/Empfehlungen_SGB_2012_FINAL_05032013.pdf) (11.09.2013)

**INCIVO® 375 mg Filmtabletten. Wirkstoff:** Telaprevir. **Zusammensetzung:** Jede Tabl. enth. 375 mg Telaprevir. **Sonst. Bestandt.:** Hypromelloseacetatsuccinat, Kalziumhydrogenphosphat, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Croscarmellose-Natrium, Natriumstearylummarat, Polyvinylalkohol, Macrogol, Talkum, Titandioxid (E171), Eisen(III)-oxid (E172). **Anw.geb.:** In Kombination m. Peginterferon alfa u. Ribavirin zur Bhdg. d. chron. Hepatitis C (Genotyp 1) b. erwachs. Pat. m. kompensierter Lebererkrankung (einschl. Zirrhose), die nicht vorbehandelt sind od. entw. m. Interferon alfa (pegyliert od. nicht-pegyliert) allein od. in Kombination m. Ribavirin vorbehandelt wurden, einschl. Pat. m. Relapse, partiellem Ansprechen od. fehlendem Ansprechen (Null-Responder). **Gegenanz.:** Überempfindl. gg. Telaprevir od. einen d. sonst. Bestandt.; keine gleichz. Anw. m. Wirkstoffen, deren Clearance erheblich CYP3A-abhängig ist u. bei denen erhöhte Plasmakonzentrationen m. schweren u./od. lebensbedrohli. Ereign. assoziiert sind, wie u.a.: Alfuzosin, Amiodaron, Bepidil, Chinidin, Astemizol, Terfenadin, Cisaprid, Pimozid, Ergotamin-derivate (Dihydroergotamin, Ergometrin, Ergotamin, Methylethergometrin), Lovastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Sildenafil od. Tadalafil (nur b. Anw. zur Bhdg. d. pulmonal-arteriellen Hypertonie) sowie oral verabreichtes Midazolam od. Triazolam; keine gemeins. Verabreichung m. Klasse-Ia od. -III-Antiarrhythmika, außer intravenös verabreichtem Lidocain; keine gleichz. Anw. m. starken CYP3A-Induktoren, z.B. Rifampicin, Johanniskraut, Carbamazepin, Phenytoin sowie Phenobarbital; INCIVO® darf nicht als Monotherapie angewendet u. nach einem Bhdg.abbruch nicht wieder eingenommen werden; nicht indiziert b. Schwangeren u. stillenden Frauen; i.U. sind wegen d. Kombinationstherapie Gegenanz. gem. Fachinformationen v. Peginterferon alfa u. Ribavirin zu beachten. **Nebenwirk.:** *Sehr häufig:* Anämie, Übelkeit, Diarrhöe, Erbrechen, Hämorrhoiden, Proktalgie, Pruritus, Hautausschlag; *häufig:* orale Candidiasis, Thrombozytopenie, Lymphopenie, Hypothyreose, Hyperurikämie, Hypokaliämie, Geschmacksstörung, Synkope, analer Pruritus, rektale Blutung, Analfissur, Hyperbilirubinämie, Ekzem, Gesichtsschwellung, exfoliativer Hautausschlag, periphere Ödeme, abnormaler Geschmack d. Produkts; *gelegentlich:* Retinopathie, Proktitis, Arzneimittellexanthem m. Eosinophilie u. system. Sympt. (DRESS), Urtikaria, Serum-Kreatinin erhöht; *selten:* Stevens-Johnson-Syndrom, Toxisch Epidermale Nekrolyse (TEN), Erythema multiforme, B. gleichz. Anw. v. Trazodon Übelkeit, Schwindel, Hypotonie u. Synkope mögl. **Warnhinw.:** Üb. Schwere potentiell lebensbedrohli. Hautausschläge bis hin zu letalem Ausgang wurde berichtet: Empfehlungen z. Überwachung u. zum Absetzen s. Fachinformation; nicht empf. b. Kindern u. Jugendlichen. Telaprevir ist starker Inhibitor von CYP3A, ausführl. Warn- u. Wechselwirkungshinw. gem. Fachinformationen v. INCIVO®, Peginterferon alfa u. Ribavirin sind wegen ggf. lebensbedrohlicher Nebenwirkungen oder Verlust der therapeutischen Wirkung unbedingt zu beachten. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeut. Unternehmer:** Janssen-Cilag International NV, B-2340 Beerse, Belgien. **Stand d. Inform.:** 04/2013.

## SCHNELLER MEHR MENSCHEN HEILEN\*

Der innovative Protease-Inhibitor für Ihre Patienten  
mit chronischer Hepatitis C Genotyp 1

INCIVO® jetzt viel einfacher:  
Nur noch 2 x täglich!\*\*

**INCIVO®**  
telaprevir

\* im Vergleich zur Therapie mit pegyliertem Interferon und Ribavirin  
\*\* Alternativ können zwei 375 mg-Tabletten alle 8 Stunden eingenommen werden.

